

Il carcinoma duttale in situ della mammella

E. PROCACCINI, R. RUGGIERO, G. DOCIMO, F. IOVINO, F. PROCACCINI, S. GILI, F. LO SCHIAVO

RIASSUNTO: Il carcinoma duttale in situ della mammella.

E. PROCACCINI, R. RUGGIERO, G. DOCIMO, F. IOVINO,
F. PROCACCINI, S. GILI, F. LO SCHIAVO

Gli Autori riportano la loro esperienza relativa a 127 casi di carcinoma duttale in situ (CDIS) della mammella ed analizzano, anche alla luce della letteratura internazionale, i risultati ottenuti.

L'intervento chirurgico è stato diversificato in rapporto ad alcuni fattori principali, dei quali i più importanti sono: il rilievo solo radiologico o clinico, l'estensione della neoplasia, la varietà istologica, il grading e lo studio dei margini di sezione. Nel corso degli anni è stata sostanzialmente modificata la strategia terapeutica del CDIS. Si è passati dalla mastectomia come intervento preferenziale alla quadrantectomia con attento studio della estensione della malattia e dei margini di sezione chirurgica. Anche la linfettomia di principio è stata abbandonata e gli Autori riportano, negli ultimi 7 anni, il costante impiego della tecnica del linfonodo sentinella. La terapia adiuvante (radioterapia e ormonoterapia) è attualmente limitata a casi selezionati. Con questa strategia terapeutica gli Autori riportano, seppure con un follow up medio ancora breve (6,1 anni), una percentuale di ripresa omolaterale della malattia dell'8,1%.

SUMMARY: Ductal carcinoma in situ of the breast.

E. PROCACCINI, R. RUGGIERO, G. DOCIMO, F. IOVINO,
F. PROCACCINI, S. GILI, F. LO SCHIAVO

The Authors report their experience about 127 ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast.

Guidelines for surgical treatment are: radiological or clinical diagnosis, tumor's extension, histological classification, grading and margin status. At the present the Authors prefer breast conserving surgery with tumor margin's study. They report their experience in the last seven years about sentinel node biopsy. Radiotherapy and endocrine therapy are indicated for selected patients; local recurrence after DCIS therapy is 8,1% on a 6,1 years follow-up.

KEY WORDS: Cancro della mammella - Carcinoma duttale in situ - Linfonodo sentinella.
Breast cancer - Ductal carcinoma in situ - Sentinel node.

Premessa

Il carcinoma duttale in situ (CDIS) della mammella, identificato 70 anni orsono da Broders (1), costituisce un'entità clinico-radiologica e patologica di difficile diagnostica differenziale e trattamento controverso (2). La sua frequenza si attesta attualmente su percentuali che vanno dal 15 al 25% dei cancri mammari, grazie alla diffusione dei programmi di screening basati sulla mammografia; riferendosi alle sole lesioni clinicamente non palpabili, il CDIS può rappresentare il 40% dei tumori occulti (3-5).

Le difficoltà classificative e diagnostiche, e le differenti strategie terapeutiche adottate, oltre alla esiguità

delle casistiche riportate in letteratura, hanno portato a proporre per il CDIS una varietà di strategie terapeutiche (6) dalla semplice biopsia escissionale (7) alla mastectomia, associate o meno alla linfettomia ascellare (8-10) ed alla radioterapia (11). Uno degli aspetti più controversi è se la radioterapia adiuvante dopo chirurgia conservativa determini o meno una riduzione delle recidive locali. A tale proposito esistono solo due studi prospettici, uno americano (NSABP B-17) ed uno europeo (EORTC 10853). Sebbene la maggior parte degli studi, in genere retrospettivi, abbia più volte sottolineato la riduzione di incidenza delle recidive locali dopo radioterapia adiuvante, esistono forti dubbi sul fatto che tutte le donne con CDIS traggano reali benefici, in termini di sopravvivenza, da questa strategia terapeutica, anche considerando gli elevati costi biologici ed economici della radioterapia.

Nel presente lavoro analizzeremo i risultati della casistica di CDIS trattati nella VII Divisione di Chirurgia Generale (Direttore: Prof. Giuseppe Viola) e successivamente nella III Divisione di Chirurgia generale ed Oncologica (Direttore: Prof. Francesco Lo Schiavo) della Seconda Università degli Studi di Napoli, in un periodo di 17 anni, sottolineando l'evoluzione del trattamento nella nostra esperienza alla luce delle più recenti conoscenze sul CDIS.

Pazienti e metodi

Nell'arco di 17 anni (maggio 1987 - aprile 2004) sono state operate dal nostro gruppo 127 pazienti portatrici di un carcinoma duttale in situ. Si tratta dell'8,4% dei tumori maligni della mammella da noi osservati. Distinguendo la casistica in due periodi (i primi dieci anni ed i successivi 7), abbiamo notato un progressivo incremento della incidenza dei CDIS dal 4,2% al 12,8%; questo dato è da mettere in rapporto alla partecipazione diretta del nostro gruppo negli ultimi 5 anni al programma di screening della ASL CE1.

L'età media delle pazienti era di 51,4 anni (da 28 a 71 anni).

La diagnosi è stata sostanzialmente clinica in 38 pazienti: 27 presentavano una massa palpabile di diametro medio di 2,2 cm; 2 pazienti manifestavano esclusivamente un sanguinamento dal capezzolo non associato ad altri segni clinici (con evidenti irregolarità diffuse del dotto iniettato alla duttogalattografia); 9 pazienti presentavano una lesione pagetica del capezzolo.

In 89 pazienti la diagnosi presuntiva, in assenza di segni clinici, è stata posta sul rilievo mammografico di un focolaio di microcalcificazioni o di opacità associate o meno a microcalcificazioni con evidenza ecografica di formazioni solide sospette in 47. L'estensione del focolaio all'esame radiologico era mediamente di 2,3 cm, variando da pochi millimetri all'interessamento di più quadranti della mammella.

L'esame citologico eseguito nelle 27 pazienti con massa palpabile era sospetto in 22, indicativo di mastopatia proliferativa in 4 e non utile per la diagnosi in un caso. Per le lesioni clinicamente non palpabili, abbiamo eseguito il prelievo citologico sotto guida mammografica in 28 donne e la *core biopsy* in altre 15. In questi casi l'esame citologico è stato meno affidabile a causa di una falsa negatività o prelievo inadeguato in 8 casi; la *core biopsy* ha consentito di porre la diagnosi corretta in 11 su 15 casi.

Abbiamo eseguito il prelievo microbiotico con sistema Mammotome® ecoguidato in 31 donne; 27 volte la microbiopsia ha consentito la diagnosi di CDIS, mentre in 4 casi ha "sottostadiato" la lesione interpretata come iperplasia atipica. In 12 pazienti la diagnosi di CDIS è venuta da un esame biotico eseguito per altre motivazioni.

Nelle pazienti con focolai di microcalcificazioni, senza massa palpabile, abbiamo eseguito un prelievo biotico sulla guida di un repere metallico o con tecnica ROLL in 73 pazienti, sempre con controllo radiografico del pezzo operatorio.

Nel primo periodo abbiamo eseguito 27 mastectomie e solo 17 quadrantectomie. La chirurgia conservativa è divenuta, nel secondo periodo, la scelta più frequente nel trattamento del CDIS. Attualmente l'84,3% delle donne con CDIS viene da noi trattato con chirurgia conservativa: negli ultimi 7 anni, su 83 casi abbiamo realizzato 7 tumorectomie e 63 quadrantectomie. In questo stesso periodo abbiamo trattato con mastectomia in prima o seconda istanza (per invasione dei margini di sezione dopo chirurgia conservativa) solo 13 donne (15,7% degli interventi per CDIS). La quadrantectomia da noi eseguita è ampia, con asportazione dei dotti galattofori ed è stato sempre effettuato uno studio molto accurato dei margini di sezione.

Nelle 44 donne osservate nel primo periodo abbiamo eseguito una linfettomia ascellare completa in 28, una linfettomia limitata al I livello in 12 e solo in 4 donne non abbiamo realizzato alcuna dissezione linfonodale. Nel secondo periodo, anche grazie alla introduzione della tecnica di biopsia del linfonodo sentinella (SNB), abbiamo modulato la linfettomia, limitandola al solo I livello in 26 donne con rilievo clinico di massa palpabile di dimensioni superiori a 2,5 cm, oppure con una estensione di oltre 3 cm del focolaio di microcalcificazioni alla mammografia o con comedocarcinoma ad elevato grading nucleare. Negli altri 57 casi, dopo la SNB, nelle pazienti con linfonodo sentinella (LS) negativo non abbiamo praticato nessun ulteriore gesto chirurgico sull'ascella; nelle quattro pazienti con metastasi al LS (macro in una e micrometastasi nelle altre tre) abbiamo posto l'indicazione ad una linfettomia ascellare differita.

Risultati

Istologicamente si è trattato di un comedocarcinoma nel 56% dei casi e di varietà non comedone nel restante 44%. Il comedocarcinoma presentava un elevato grading nucleare nel 67% dei casi; un elevato grado nucleare è stato rilevato nel 38% dei CDIS non comedone. È interessante rilevare che il diametro medio della neoplasia rilevato dall'istologo è stato di 2,8 cm (da 1,6 a 6,4 cm), cioè maggiore della valutazione mammografica. Una chiara multicentricità è stata rilevata in 12 pazienti; anche in questi casi la diagnostica istologica ha corretto l'interpretazione mammografica.

La presenza di recettori per gli estrogeni (RE) è stata ricercata in 87 pazienti; in 61 neoplasie i RE erano presenti (70,2%). La determinazione del *c-erb* è stata eseguita in 54 neoplasie e solo in 4 era iperespresso.

Per quanto concerne il trattamento adiuvante, fino a 4 anni orsono abbiamo sempre posto indicazione al trattamento radioterapico (RT) adiuvante dopo chirurgia conservativa. Negli ultimi 4 anni non abbiamo indicato la RT adiuvante nelle donne con CDIS non palpabile, rilevato alla mammografia, con estensione massima del focolaio di 2 cm, non comedone e non ad alto grading all'istologico e con ampi margini liberi. Abbiamo modificato anche la strategia per quanto riguarda la ormonoterapia: attualmente consigliamo il trattamento adiuvante con antiestrogeni solo per le donne la cui neoplasia esprima RE.

Dopo un follow up medio di 6,3 anni, abbiamo rilevato 4 casi di recidiva dai CDIS omolaterale, due casi di CDIS controlaterale e cinque casi di carcinoma duttale infiltrante (CDI) di cui due nella mammella controlaterale e tre nella mammella ipsilaterale. Complessivamente, quindi, nelle 87 donne trattate con chirurgia conservativa abbiamo osservato 7 riprese omolaterali, pari all'8,1%. Tutte le pazienti con recidiva omolaterale sono state trattate con mastectomia di salvataggio.

Discussione

I CDIS sono stati inizialmente distinti in due gruppi (12): la varietà comedone e la varietà non comedone (solido, cribriforme, papillare).

Sono state successivamente proposte diverse classificazioni che prendevano in considerazione, oltre alle caratteristiche citologiche, anche altri parametri, quali la presenza di necrosi ed il grado di differenziazione nucleare (13-16). La forma comedone rappresenta la fase terminale dello sviluppo di un carcinoma intraduttale prima che questo divenga francamente invasivo (17).

Secondo Lagios, quando il CDIS misura meno di 2,5 cm non si ha invasione occulta (18). Se si considera che al di sotto di queste dimensioni anche la multicentricità cala al 14%, si comprende quanto sia importante, ai fini della programmazione terapeutica, una corretta valutazione non solo dell'istotipo, ma anche dell'estensione della lesione. Questi parametri, uniti alla ampiezza dei margini di sezione indenni dopo chirurgia conservativa ed all'età delle pazienti (la giovane età si accompagna a maggior rischio di recidiva), costituiscono la base per il calcolo del rischio di recidiva secondo il sistema Van Nuys, adottato dalla maggior parte degli Autori (19).

Solo la mastectomia è potenzialmente curativa; le varie casistiche riportano infatti una percentuale di recidiva inferiore all'1%. Tuttavia è sproporzionato proporre un intervento così demolitivo per un tumore in situ, conoscendo i risultati favorevoli della chirurgia conservativa anche nelle forme infiltranti. Un atteggiamento univoco non esiste ed appare consigliabile ricorrere alla mastectomia in alcune situazioni particolari: quando il CDIS è oltre 4 cm di diametro, oppure se è ancora presente sui margini dopo un'ampia quadrantectomia o, infine, se è chiaramente multifocale o multicentrico. In tutti gli altri casi la chirurgia conservativa consente un adeguato controllo del tumore. La presenza di CDIS sui margini chirurgici o a meno di 1 mm da essi correla con una maggiore frequenza di recidive. Per questo motivo l'exeresi deve essere guidata da un attento studio radiologico della estensione della lesione; la mammografia, che è in grado di riconoscere oltre l'80% dei CDIS, ne sottovaluta l'estensione e a tale scopo appare più utile la risonanza magnetica.

Esistono ancora controversie circa la linfectomia ascellare. Attualmente, secondo la maggior parte degli autori, quando la diagnosi di non invasività sia certa, sono costantemente assenti metastasi linfonodali e quindi non esiste alcuna indicazione ad una linfodectomia del cavo ascellare. Questa è ritenuta necessaria solo in situazioni particolari, come ad esempio nel caso di massa palpabile. Un simile atteggiamento differenziato deriva dalla constatazione che nei CDIS di

diametro superiore ai 2 cm esiste, nel 2% dei casi, una metastatizzazione linfonodale, assente nelle forme non palpabili a rilievo esclusivamente mammografico (8). È stato inoltre ampiamente dimostrato come la microinvasività, che determina nel 9% circa metastasi linfonodali (20), è più frequente, oltre che nei tumori più estesi, nelle forme comedone e ad alto grading nucleare. La maggior parte degli autori concorda sul fatto che sia sufficiente, nelle donne ad alto rischio di metastatizzazione linfonodale, una linfectomia del solo primo livello dell'ascella, che è semplice, scevra da complicanze e che consente una maggiore precisione nella stadiazione della malattia.

La recente introduzione della tecnica del linfonodo sentinella (LS) apre la strada ad una nuova strategia terapeutica che indica la SNB radioguidata o con colorante anche nelle forme in situ. La negatività della SNB viene ritenuta sufficiente nelle forme pure di CDIS per evitare la linfectomia, secondo alcuni autori anche nel caso in cui il LS presenti solo micrometastasi.

Il problema più importante del trattamento del CDIS è dato dalla alta frequenza delle recidive locali dopo chirurgia conservativa. Queste sono rappresentate nel 50% dei casi da carcinomi duttali infiltranti (21). Molti Autori hanno dimostrato che la radioterapia adiuvante riduce al 10% la frequenza delle recidive, ascrivibili per la maggior parte (20-75%) alla elevata multicentricità (22-24). Ancora recentemente è stata sottolineata una inaccettabile frequenza di recidive nelle pazienti non sottoposte a radioterapia adiuvante (25). Ciò che appare evidente è che la radioterapia adiuvante, pur riducendo l'incidenza di recidive locali dopo chirurgia conservativa, non determina significativi vantaggi sulla mortalità correlata, con costi biologici ed economici rilevanti (26). Molti lavori hanno quindi cercato di identificare in quali pazienti con CDIS sia possibile evitare la radioterapia adiuvante. Schwartz (27) ritiene che in pazienti con CDIS rilevato alla sola mammografia, e di dimensioni inferiori ai 25 mm, sia sufficiente la semplice escissione locale non seguita da RT; in questi casi la percentuale di recidive locali è del 15,3%. Barnes riporta una maggiore frequenza di tumori in situ con negatività per i recettori degli estrogeni tra le neoplasie a maggiore grado istologico di malignità (28).

Conclusioni

Il CDIS è una malattia neoplastica della mammella di difficile diagnosi e trattamento. Le proposte terapeutiche per questo tumore sono infatti estremamente varie, non soltanto per quanto riguarda l'estensione dell'exeresi e l'eventuale linfectomia, ma anche per quanto concerne l'utilità di una radioterapia e di una ormonoterapia adiuvanti.

Nella nostra esperienza abbiamo modificato sostanzialmente il nostro approccio chirurgico passando da una ampia indicazione alla mastectomia nel primo periodo ad una quasi costante indicazione attuale alla chirurgia conservativa (preferenzialmente quadrantectomia). Il periodo di follow-up medio è ancora troppo breve per trarre delle valutazioni conclusive, ma ci sembra di poter affermare che un'ampia quadrantectomia, con accurato studio dei margini di sezione e seguita da radioterapia adiuvante, sia un trattamento adeguato.

La linfectomia di primo livello è indicata nelle pazienti che abbiano un CDIS di ampie dimensioni, di tipo comedone ad elevato grading nucleare in cui esiste un concreto rischio di invasività. La possibilità di utilizzare una tecnica mini-invasiva come SNB, con axillo-

scopia ed asportazione del linfonodo sentinella identificato con colorante vitale o con *gamma-probe*, potrà ulteriormente ridurre l'indicazione alla dissezione ascellare.

L'utilità della radioterapia, anche se il CDIS è ritenuto scarsamente radiosensibile, viene oggi riconsiderata grazie ai risultati favorevoli in termini di incidenza di recidive locali riportati in letteratura e confermati dalla nostra esperienza sia pur limitatamente a casi selezionati.

In conclusione, il trattamento del CDIS appare estremamente complesso e diversificato, essendo influenzato da numerosi fattori che vanno correttamente interpretati. Si può concludere con Lagios che è possibile curare il CDIS nel 99% dei casi ma che nella sua gestione, non ancora compiutamente codificata, persiste il rischio di un *overtreatment* (29).

Bibliografia

1. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. JAMA 1932; 99: 1670-1674.
2. Silverstein MJ. Current controversies in ductal carcinoma in situ of the breast: summary from the Lynn Sage Breast Cancer Symposium. J Am Coll Surg 2003; 197:115-8.
3. Jeffrey SS, Pollack JR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: promise of new technologies in understanding pre-invasive breast lesions. Breast Cancer Res 2003; 5:320-8.
4. Evans A. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: radiological diagnosis. Breast Cancer Res 2003; 5:250-3.
5. Kopans DB. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. J Natl Cancer Inst 2003; 95:487.
6. Kotwall C, Brinker C, Covington D, Hall T, Hamann MS, Maxwell JG, Stiles A. Local and national trends over a decade in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ. Am J Surg 2003; 186:723-8.
7. Tersigni R, Mencacci R, Alessandrini L, Baiano G, Mardarella C, Parisi A. Conservative surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. Min Chir 2003; 58:563-9.
8. Kelly TA, Kim JA, Patrick R, Grundfest S, Crowe JP. Axillary lymph node metastases in patients with a final diagnosis of ductal carcinoma in situ. Am J Surg 2003; 186:368-70.
9. Bleicher RJ, Giuliano AE. The selective use of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ. Arch Surg 2003; 138:489.
10. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Sacchini V, Trifiro G, Gentilini O, Pruner G, Naninato P, Torres F, Paganelli G, Viale G, Veronesi U. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. Arch Surg 2003; 138:309-13.
11. Tjalma WA. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ. Lancet 2003; 362:1156-7.
12. Van Dongen JA, Fentiman IS et al. In situ breast cancer: the EORTC Consensus Meeting Lancet 2: 25-27, 1989.
13. Holland R, Peterse JL et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. Semin Diagn Pathol 11: 181-192, 1994.
14. Silverstein MJ, Cohan BF et al. Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. Eur J Cancer 28: 630-634, 1992.
15. Sloane JP, Amendoeira I et al. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening. In: European Commission Public Health, Brussels, 1996.
16. Bianchi S, Sapino A et al. Linee guida relative alla patologia mammaria in corso di programmi di screening mammografico. Patologica 89: 234-255, 1997.
17. Jensen RA, Page DL. Ductal carcinoma in situ of the breast: impact of pathology on therapeutic decisions. Am J Surg Pathol 2003; 27:828-31.
18. Lagios MD, Westdhal PR, Margolin FR, Rose MT. Duct carcinoma in situ: relationship of extent of non-invasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases and short-term treatment failures. Cancer 1982; 50: 1309-1314.
19. Boland GP, Chan KC, Knox WF, Roberts SA, Bundred NJ. Value of the van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast conserving surgery. Br J Surg 2003; 90:426-32.
20. Intra M, Zurrida S, Maffini F, Sonzogni A, Trifiro G, Gennari R, Amone P, Bassani G, Opazo A, Paganelli G, Viale G, Veronesi U. Sentinel lymph node metastasis in microinvasive breast cancer. Ann Surg Oncol 2003; 10:1160-5.
21. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, Ljung BM, Ernster VL, Stewart K, Chew K, Moore DH 2nd, Waldman F. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. J Natl Cancer Inst 2003; 19; 95:1692-702.
22. Harris EE, Schultz DJ, Jones HA, Solin LJ. Factors associated with residual disease on re-excision in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer J 2003; 9: 42-8.
23. McDivitt RW. Breast cancer multicentricity. In: McDivitt

- RW, Oberman HA, Ozello L et al: *The breast*, Baltimore, Williams & Wilkins Co, 1984; 139-148.
24. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362: 95-102.
25. Cutuli B, Lemanski C, Le Blanc M et al. Local recurrence after DCIS therapy: diagnosis, treatment and outcome. 25th San Antonio Breast Cancer Symposium., 2002; abstr. 31.
26. Silverstein MJ. An argument against routine use of radiotherapy for ductal carcinoma in situ. *Ocology (Huntingt)* 2003;17:1511-33.
27. Schwartz GF, Feig SA, Patchefsky A. Significance and staging of nonpalpable carcinomas of breast. *Surg Gyneol Obstet* 1988; 166: 6-10.
28. Barnes NLP, Boland G, Davenport A, Knox WF, Bundred NJ. A prospective study of oestrogen and progesterone receptor status in ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat*, 2003; 82:S34, Abst 150.
29. Lagios MD. DCIS: current concepts in diagnosis and management. *Breast J* 2003;9:S22-S24.
-